

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУН «Иркутский
институт химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения РАН
доктор химических наук

А.В. Иванов

« 11 » мая 2018 г.

ОТЗЫВ

**ведущей организации Иркутского института химии
имени А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН
на диссертацию ХАСАНОВА Альберта Фаридовича
«Синтез 2,2'-бипиридинов и их аннелированных аналогов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических
наук по специальности 02.00.03 – органическая химия**

Направленный синтез органических соединений, обладающих практически полезными свойствами, является важной задачей современной органической химии. При этом разрабатываемые методы синтеза помимо высокой эффективности должны отвечать требованиям экологии и экономики (минимум затрат трудоресурсов, реактивов и вспомогательных материалов). Работа Хасанова А.Ф. полностью отвечает указанным тенденциям развития органического синтеза. Она посвящена разработке удобных и эффективных методов получения полиядерных ароматических и гетероароматических соединений, которые представляют интерес в качестве люминисцентных хемосенсоров взрывчатых вещества и лигандов для комплексообразования с ионами металлов. **Целью** работы является поиск эффективных синтетических методов получения новых полиядерных лигандов азинового ряда, а также изучению их фотофизических и координационно-химических свойств. Для достижения поставленных целей автором предполагалось решить следующие основные задачи: 1) синтез новых производных 2,2'-бипиридинов, содержащих в своей структуре (поли)(гетеро)ароматические заместители и фрагменты; 2) синтез азааналогов полиароматических соединений; 3) изучение фотофизических характеристик полученных соединений; 4) изучение координационно-химических свойств полученных соединений в присутствии электрон-дефицитных нейтральных молекул, а также катионов металлов.

Актуальность проведенного исследования отвечает не только потребностям развития органического синтеза, но и обусловлена необходимостью создания новых материалов. Разработка методов получения и исследование свойств 2,2'-бипиридинов, а также их функционализированных и аннелированных производных, прежде всего арил-, гетарил- и циклоалкиланнелированных структур, представляет значительный интерес для современной синтетической органической химии и смежных областей. К настоящему времени методы получения простейших 2,2'-бипиридинов

хорошо изучены и являются классическими. Однако, следует отметить, что для получения ариланнелированных производных 2,2'-бипиридинов, например пиридин-2-ил-замещенных (изо)хинолинов, а также азааналогов 2,2'-бипиридинов, например пиридин-2-ил-замещенных 1,2- 1,3- 1,4-диазинов и 1,2,4-триазинов традиционно применяются многостадийные процедуры (например реакции Кренке, Бишлера-Напиральского и др.) в комбинации с реакциями гетероциклизации, кросс-сочетания, используются металлоорганические соединения. Большинство из этих процессов являются многостадийными, они требуют применения жестких условий и/или дорогостоящих реагентов и/или катализаторов. Таким образом, без сомнения, актуальным является разработка новых эффективных подходов к получению полиядерных азиновых систем. Особый интерес представляют олигопиридины, несущие в своем составе полиядерные (гетеро)ароматические заместители и фрагменты, например (аза)пирен, (аза)фенантрен, (аза)трифенилен и т.д., благодаря своим уникальным фотофизическим свойствам, широким возможностям для дальнейшей функционализации, а также широким перспективам практического применения. Актуальность темы диссертации подтверждается также тем, что работа была поддержана грантом РФФИ.

Научная новизна и теоретическая значимость работы состоит в разработке новых синтетических подходов к получению разнообразных флуорофоров и полиядерных лигандов 2,2'-бипиридинового ряда, в том числе ранее неизвестных лигандов на основе хинолинов и моноазатрифениленов путем взаимодействия 3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазинов с 1-морфолинциклогексеном с последующей окислительной ароматизацией или путем взаимодействия с 1,2,4-триазатрифениленов с диенофилами (енаминами и 2,5-2,5-норборнадиеном). Впервые были получены альфа-замещенные полиядерные производные 2,2'-бипиридинов посредством S_NH реакции литиевых солей пирена, фенантрена, трифенилена с 5-незамещенными 3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазинами с последующей реакцией аза-Дильса-Альдера. Следует отметить, что подход к таким структурам, как и к целому ряду других 2,2'-бипиридинов через возможность направленной модификации 1,2,4-триазиновых прекурсоров был предложен впервые. Существенно дополнен и расширен метод построения разнообразных 2-гетарилпиридинов из легкодоступных гидразонов изонитроацетофенона и иминоэфиров. В работе автором продемонстрирована альтернатива реакции Хека и Соногаширы: путем реакции S_NH между 5-незамещенными 1,2,4-триазинами и литиевыми солями арилацетиленов были получены арилэтинил- и арилэтенил замещенные 1,2,4-триазины. Экспериментально установлены зависимости между строением соответствующего лиганда и фотофизическими свойствами. Для всех вновь полученных соединений изучены фотофизические свойства. Соединения подобного типа обладают развитой системой сопряжения, что определяет возможность их использования в качестве люминисцирующих препаратов, а также хемосенсоров разнообразной направленности.

Значимость полученных результатов и выводов для науки и производства (практическая ценность работы) заключается в разработке эффективных методов синтеза как известных лигандов 2,2'-бипиридинового ряда, так и новых, ранее не описанных представителей, а также их аннелированных и (аза)аналогов 2,2'-бипиридинов на основе легкодоступных реагентов. При этом в ряде случаев автором продемонстрирован обширный синтетический потенциал процессов нуклеофильного замещения водорода (S_NH -процессов) в 1,2,4-триазилах, а также процессов PASE (pot, step, atom economic) как удобного инструмента получения целевых структур, зачастую недоступных или малодоступных традиционными методами, с уникальным расположением заместителей (функциональных групп). Полученные бипиридины проявили себя в качестве перспективных хромофоров, хемосенсоров (для нитроароматических взрывчатых веществ), а также лигандов для хелатирования катионов различных групп металлов. В работе было наглядно продемонстрировано влияние структур лигандов, в частности типа системы сопряжения на их координационно-химические и фотофизические свойства. Автором наглядно показано влияние расширения системы сопряжения азатрифениленов на эффективность тушения их фотолюминесценции в присутствии нитроароматических взрывчатых веществ (2,4,6-ТНТ и другие), что может быть использовано для визуального обнаружения данных соединений. Демонстрирована селективность некоторых аннелированных аналогов 2,2'-бипиридинов, например моноазатрифениленов, на катионы цинка в растворах.

Результаты работы А.Ф. Хасанова могут быть рекомендованы к использованию в ИрИХ СО РАН, НИОХ СО РАН, ИОС УрО РАН, ИОХ РАН, МГУ, УрФУ, КФУ и др. научных организаций и ВУЗов, ведущих исследования в области химии гетероциклических соединений, координационной химии и смежных областей. Прикладные аспекты работы могут быть использованы на предприятиях, связанных с синтезом органических лигандов, супрамолекулярной экстракцией катионов металлов, разработкой перспективных материалов медицинского назначения, устройств молекулярной электроники и сенсорики на основе органических комплексов катионов металлов (организации корпорации Росатом, НИИ здравоохранения, отраслевые НИИ).

Структура, объем и содержание диссертации. Диссертационная работа А.Ф. Хасанова изложена на 115 страницах, построена в традиционном стиле и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения собственных результатов автора, экспериментальной части, выводов и списка используемой литературы. Список содержит 145 наименований. Литературный обзор посвящен методам синтеза 2,2'-бипиридиновых систем, а также их азааналогов, например 1,2,4-триазиновых прекурсоров, и полиядерных производных. Из данных литературного обзора автор делает вывод, что большинство современных методов получения 2,2'-бипиридинов и их (аза)аннелированных производных требуют использования малодоступных специфических реагентов, либо протекают в присутствии

дорогостоящих катализаторов (в случае использования реакций кросс-сочетания) и/или реализуются в жестких условиях. В тоже время, дальнейшего развития требуют простые и эффективные методы получения 2,2'-бипиридиновых лигандов (наиболее доступных). Также автором отмечены некоторые практические аспекты применения циклических азинов, например для флуоросцентного обнаружения нитросодержащих взрывчатых веществ. Данные литературного обзора позволяют оценить результаты собственных исследований автора, которые приводятся в обсуждении результатов, на фоне имеющихся мировых тенденций.

Одним из больших достижений работы следует считать новые синтетические подходы к малодоступным диарил-1-(пиридин-2-ил)изохинолинам через стадию ароматизации промежуточных тетрагидроизохинолинов, полученных в свою очередь путем реакции аза-Дильса-Альдера между 5,6-диарил-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазидами и 1-морфолиноциклогексана в отсутствие растворителя. Кроме того, важное значение имеет синтез ряда 2,2'-бипиридинов, замещенных полиядерными ароматическими заместителями или содержащих аннелированные полиядерные фрагменты (так называемые моно- и 1,2,4-триазатрифенилены).

Соискателем предложен эффективный подход к синтезу таких перспективных лигандов как пиридилхинолины, в том числе содержащих атомы фтора, а также аннелированных фрагментами циклопентана. Отдельно были детально изучены фотофизические свойства этих соединений.

Разработан свободный от катализа производными палладия метод прямого введения фрагментов арил-*транс*-стильбенов и арилацетиленов в положение С-5 6-арил-3-(пиридил-2-ил)-1,2,4-триазинов (прямого С-С сочетания) с использованием в качестве нуклеофилов в реакции S_NH литиевых солей арилацетиленов. Установлено, что направление реакции зависит от присутствия в реакционной массе окислителя. Показано, что в отсутствие окислителя (DDQ) образуются исключительно 6-арил-5-(арилвинил)-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазины, а в присутствии окислителя в реализуется классическое превращение по пути S_NH и селективно образуются 6-арил-5-(арилэтинил)-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазины. На основе полученных соединений автором также были синтезированы интересные представители 2,2'-бипиридинового ряда.

В работе автором были дополнены, а для некоторых представителей - разработаны новые более эффективные пути синтеза представителей ряда 3-гетарил-6-фенил-1,2,4-триазинов из гидразона изонитрозоацетофенона и иминоэфиров (генерированных *in situ* из соответствующих гетарилнитрилов, большинство из которых коммерчески доступны). Тем самым автором реализован удобный путь получения (аза)аналогов α -незамещенных-2,2'-бипиридинов.

При изучении фотофизических свойств полученных 2,2'-бипиридиновых флуорофоров было наглядно продемонстрировано, что при

расширении системы сопряжения путем введения ароматических заместителей (кросс-сочетание по Сузуки) или путем аннелирования дополнительных ароматических колец к фрагменту пиридина, наблюдается значительное длинноволновое смещение максимумов абсорбции и флуоресценции полученных флуорофоров по сравнению с исходными соединениями, а в ряде случаев имеет место значительное увеличение квантового выхода флуоресценции.

Реальным практическим применением некоторых из полученных флуорофоров, например пиридил-замещенных азатрифениленов, является исследованное автором тушение флуоресценции последних в присутствии нитроароматических соединений в органических растворах. Полученные автором высокие значения констант тушения наглядно свидетельствуют о том, что аннелированные 2,2'-бипиридины могут быть использованы в качестве сенсоров для визуального обнаружения нитроароматических соединений. В дополнение была выявлена возможность использования пиридилзамещенных азатрифениленов в качестве флуоресцентных "turn-off" индикаторов на катионы цинка.

Проведенные исследования выполнены на высоком теоретическом и экспериментальном уровне, что проявляется в использовании диссертантом обширного набора современных физико-химических методов исследования (ЯМР, абсорбционная и эмиссионная спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгено-структурный анализ, элементный анализ и т.д.), которые применяются профессионально и обосновано. В связи с этим, достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Диссертация в целом отвечает критериям научного единства, результаты работы отражены в 9 статьях в журналах, входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science и рекомендованных ВАК РФ, а также представлены на всероссийских и международных конференциях в виде 13 научных докладов. Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации, представлены научные выводы и приведен список публикаций, в которых результаты исследования А.Ф. Хасанова в полной мере донесены до научной общественности.

Принципиальных недостатков в рецензируемой диссертации нет. Имеются лишь замечания, связанные с оформлением:

1. В таблице сокращений приведены не все аббревиатуры, используемые в диссертации (например, стр.14, 40, 43).

2. Многоплановый характер литературного обзора вызывает необходимость сформулировать краткое предисловие, в котором должны быть обоснованы выбор темы, причина многоплановости обзора и его цель. Без этого не очень понятно, для чего в обзор включены некоторые сведения, например, на стр. 17. В литературном обзоре на стр. 22 в схеме 28 автором ошибочно указан Е-изомер, на самом же деле образуется смесь изомеров.

3. Имеются погрешности по оформлению списка цитируемой литературы, что затрудняет чтение и восприятие материала. Некоторые ссылки (например, [21], [23], [27], [29]) не соответствуют содержанию первоисточников и, по-видимому, даны ошибочно. В списке литературы отсутствуют ссылки на собственные работы автора. Ссылки на патенты представлены неодинаково (сравни с. 44 и 106). В ссылке под номером 65 списка литературы пропущено название статьи.

4. Имеется ряд опечаток. На рисунке 12 (стр. 58) приведены номера соединений, которые не соответствуют тексту; стр. 29 «По мимо» пишется слитно, после (схемы 42) отсутствует точка, как и после ссылки [39]).

5. Диссертантом допущен ряд неточных формулировок и неудачных выражений: стр. 5 («Показана возможность использования... использоваться...»), стр. 6 («УФ-спектрометрия», вместо «УФ-спектроскопия»), стр. 8 «...способ более предпочтителен также ввиду применения менее трудоемких процедур»; стр. 15 «1,2,4-Триазины привлекают внимание исследователей благодаря своей реакционной способности при нуклеофильной атаке по положению С5 триазинового ядра»; стр. 18 «...описано однореакторное «one-pot»...»; стр. 20 «...два фрагмента пиридин-2-ила при этом оказывают координационную помощь...»; стр. 28 «термолиз α -азидометил-адамантилкетонных ацилгидразонов 138 привело...»; стр. 32 «...однореакторный «one-pot» синтез...»; стр. 55: «миграция протона в результате гидридного сдвига»;

После прочтения диссертации к соискателю возникли следующие вопросы:

1. Влияет ли природа арильного заместителя в арилацетиленах (схема 69) на соотношение продуктов?

2. Как еще по мнению диссертанта можно повлиять на направление реакции арилацетилена и триазина **227а,б** кроме добавления окислителя (DDQ) (Схема 70)?

3. Чем объяснить низкие выходы продуктов **240-241** (страница 59)?

4. Лиганды **230-231** содержат достаточно интересные флуорофорные группы (пирен и трифенилен). В литературе описано множество гетероциклических производных данных молекул, проявляющих интересные фотофизические свойства. Почему автором не исследовались фотофизические и координационные свойства данных соединений?

5. На рисунке 7 (стр. 45) приведены структуры кадмиевых комплексов двух соединений. Откуда взялись эти комплексы, как они были получены, каков их состав?

6. Некоторые реакции (например, стр. 66, 81) осуществлялись в течение длительного времени (7 суток). Осуществлялся ли какой-либо мониторинг этих реакций? Является ли указанное время оптимальным?

7. Почему в реакциях *aza*-Дильса-Альдера использовался такой большой избыток (12:1) норборнадиена (стр. 78, 84 и др.) и морфолиноциклоалкенов (стр. 74, 79, 94).

Представленные замечания не снижают ценности полученных результатов. Некоторые из замечаний являются дискуссионными.

В целом, рецензируемая диссертационная работа «Синтез 2,2' – бипиридинов и их аннелированных аналогов» вызывает хорошее общее впечатление, по актуальности, новизне и научной значимости полученных результатов, по перспективам их практического использования и по другим критериям отвечает требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям (в том числе пунктам 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор, Хасанов Альберт Фаридович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв обсужден и одобрен на семинаре лаборатории галогенорганических соединений Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (протокол № 15 от 10 мая 2018 г.).

Розенцвейг Игорь Борисович

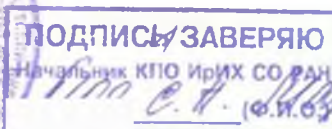
доктор химических наук, доцент,
заведующий лабораторией галогенорганических соединений,
заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского» СО РАН

Почтовый адрес:
664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1.
ФГБУН ИрИХ им. А.Е. Фаворского СО РАН.
Рабочий телефон: +7 (3952) 511434
e-mail: i_roz@irioch.irk.ru

Корчевин Николай Алексеевич

доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник
лаборатории галогенорганических соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского» СО РАН

Почтовый адрес:
664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1.
ФГБУН ИрИХ им. А.Е. Фаворского СО РАН.
Рабочий телефон: +7 (3952) 511434.
e-mail: venk@irioch.irk.ru



Игорь Розенцвейг
И.И. Розенцвейг